

Página del residente

Revisión narrativa

Enfermedad de Graves y orbitopatía tiroidea en el embarazo

Oscar David Lucero Pantoja  ^{1, 2}, Claudia Milena Gómez Giraldo ^{1, 2}

¹Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

²Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Lucero Pantoja OD, Gómez Giraldo CM. Enfermedad de Graves y orbitopatía tiroidea en el embarazo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(2):e806. <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.806>

Recibido: 26/Julio/2022

Aceptado: 29/Noviembre/2022

Publicado: 14/Junio/2023

Resumen

Introducción: la orbitopatía tiroidea (OT) es una manifestación frecuente de la enfermedad de Graves. En el embarazo, la enfermedad de Graves no controlada representa un reto para el tratamiento por los riesgos que puede ocasionar a la madre y al feto.

Objetivo: revisión actualizada de la enfermedad de Graves y la orbitopatía tiroidea en el embarazo.

Metodología: búsqueda en PubMed, Lilacs y Scielo, incluyendo literatura publicada hasta el 2022, tanto en inglés como en español.

Discusión: la enfermedad de Graves afecta hasta el 0,2% de los embarazos, donde cualquier valor de TSH sérico inferior al límite de normalidad debe evaluarse junto con los valores séricos de T4 total (TT4) o T4 libre y anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAbs). En estos casos, el propiltiouracilo (PTU) es la terapia de primera línea en las primeras 12 semanas de embarazo. Por su parte, la actividad de la OT debe evaluarse con la puntuación de actividad clínica (CAS) y la severidad con la clasificación EUGOGO. Los casos leves requieren de manejo local, mientras que los casos severos requerirán de manejo con corticoides endovenosos. Además, existe el riesgo de defectos congénitos con el uso de ATD, siendo mayor para metimazol (MMI) versus PTU.

En comparación con los controles sanos, el riesgo relativo (RR) de anomalías congénitas fue mayor para CMZ/MMI (RR, 1,28; IC 95%, 1,06–1,54) y PTU (RR, 1,16; IC 95%, 1,08–1,25). El riesgo de CMZ/MMI fue mayor en comparación con el PTU (RR, 1,20; IC 95%, 1,01–1,43).

Conclusión: el diagnóstico y el tratamiento temprano evita desenlaces catastróficos y disminuye la morbilidad materno fetal.

Palabras clave: orbitopatía tiroidea, enfermedad de Graves, embarazo, antitiroideos, metimazol, propiltiouracilo, defectos de nacimiento.

Destacados

- La enfermedad de Graves en el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones materno-fetales. Es fundamental tener un estado eutiroides en la madre, principalmente en las primeras 12 semanas.
- Se expone la puntuación de actividad clínica (CAS) y la severidad de acuerdo con la clasificación EUGOGO para evaluar la necesidad y el tipo de tratamiento de la OT.
- Tanto el MMI como el PTU se han asociado a defectos congénitos de nacimiento, por lo que su uso se deberá fundamentar en el perfil tiroideo de la madre y los factores de riesgo de reactivación de la enfermedad de Graves.

 **Correspondencia:** Correspondencia: Oscar David Lucero Pantoja, carrera 7 #40-62, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D. C., Colombia. Correo-e: cmgomez@husi.org.co

Graves' disease and thyroid orbitopathy in pregnancy, narrative literature review

Abstract

Background: Thyroid orbitopathy is a common manifestation of Graves' disease. In pregnancy, uncontrolled Graves' disease represents a challenge for treatment due of the risks it can cause to the mother and fetus.

Purpose: Updated review of Graves' disease and thyroid orbitopathy in pregnancy.

Methodology: Searching in the databases: PubMed, LILACS and Scielo, including literature published up to 2022, both in English and Spanish.

Discussion: Graves' disease affects up to 0.2% of pregnancies. Any serum TSH value below the limit of normality should be evaluated along with serum values of total T4 (TT4) or free T4 and anti-TSH receptor antibodies (TRAbs). PTU is the first-line therapy in the first 12 weeks of pregnancy. OT activity should be assessed with the clinical activity score (CAS) and severity with the EUGOGO classification. Mild cases require local management, while severe cases will require intravenous corticosteroid management. There is a risk of congenital defects with the use of ATD, being higher for MMI versus PTU.

Compared to nondisease controls, adjusted risk ratio (RR) for congenital anomalies was increased for CMZ/MMI (RR, 1.28; 95% CI, 1.06–1.54) and PTU (RR, 1.16; 95% CI, 1.08–1.25). The risk of CMZ/MMI was higher compared to PTU (RR, 1.20; 95% CI, 1.01–1.43).

Conclusion: Early diagnosis and treatment prevents catastrophic outcomes and reduces maternal and fetal morbidity and mortality.

Keywords: Thyroid orbitopathy, Graves' disease, Pregnancy, antithyroids, methimazole, propylthiouracil, birth defects.

Highlights

- Graves' disease in pregnancy increases the risk of maternal and fetal complications. It is essential to have a euthyroid state in the mother, mainly in the first 12 weeks.
- The clinical activity score (CAS) and severity according to the EUGOGO classification are presented to assess the need and type of treatment for thyroid orbitopathy
- Both MMI and PTU have been associated with congenital birth defects, so their use should be based on the thyroid profile of the mother and the risk factors for reactivation of Graves' disease.

Introducción

La enfermedad de Graves afecta del 0,1% al 0,2% de los embarazos y aumenta el riesgo de resultados adversos tanto en la madre como en el niño (1, 2, 3). A su vez, la orbitopatía tiroidea (OT) es la complicación extratiroidea más común de la enfermedad de Graves; aunque el embarazo es un estado de mayor tolerancia inmune, la OT puede desarrollarse o empeorar en el 0,2–0,4% de las mujeres embarazadas (4).

La incidencia de hipertiroidismo fetal y neonatal es del 1–5% en las mujeres con antecedente de Graves y se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad fetal/neonatal (5); sin embargo, de los tratamientos conocidos, tanto el metimazol (MMI) como el propiltiouracilo (PTU) atraviesan la placenta con una cinética similar y pueden producir hipotiroidismo fetal-neonatal y efectos teratogénicos en el embrión (4, 5).

Las tasas de anomalías congénitas inducidas por MMI son hasta del 4% (aplasia cutis, atresia esofágica y coanas) y para el PTU hasta del 3% (fístula branquial, quistes renales), respectivamente (6), siendo crítico el intervalo de tiempo para la exposición del feto entre las semanas 5–10 (6, 7). Por otro lado, los casos de moderados a severos de OT generalmente requieren terapia inmunosupresora sistémica, usualmente con altas dosis de corticoides, las cuales pueden tener un riesgo añadido en el embarazo, por tanto, el médico se enfrenta a desafíos con respecto a las indicaciones y las opciones de tratamiento, así como al uso de antitiroideos (ATD) y corticoesteroides, por lo que resulta importante el reconocimiento oportuno de esta patología endocrina por la probabilidad de un desenlace fatal del binomio madre/hijo ante la ausencia de un tratamiento apropiado. De acuerdo con lo anterior, nuestro objetivo es hacer una revisión de la literatura acerca de las herramientas diagnósticas y las estrategias terapéuticas.

Materiales y métodos

Se investigó en las bases de datos electrónicas PubMed, Lilacs y Scielo, incluyendo los términos MESH: Pregnancy Methimazole, Carbimazole, propylthiouracil, congenital or abnormality, congenital or birth defect or congenital malformation, Thyroid orbitopathy y Graves' disease, para hacer la búsqueda de la literatura publicada entre los años 2000 y 2022 y se incluyeron artículos en inglés y español. Debido al dilema ético que supone realizar ensayos clínicos aleatorizados, solo se disponen de estudios observacionales, por tanto, se seleccionaron estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos que informaban las estimaciones de la asociación entre los ATD y los defectos de nacimiento en (1) un grupo expuesto

a CMZ/MMI, PTU o ambos fármacos (grupo de exposición); (2) un grupo de control de mujeres sin hipertiroidismo o exposición a ATD en el embarazo (grupo de control) y (3) mujeres con hipertiroidismo que no recibieron tratamiento con ATD en el embarazo (grupo de enfermedad no tratada). Asimismo, se excluyeron los estudios que informaban de las tasas de defectos de nacimiento con otras patologías diferentes a enfermedad de Graves y con uso de medicamentos diferentes a CMZ/MMI y PTU.

El resultado fue el riesgo de anomalías congénitas, incluidos los estudios que informaron los resultados como estimaciones de riesgo absoluto o relativo o los estudios que proporcionaron tablas de frecuencia (figura 1).

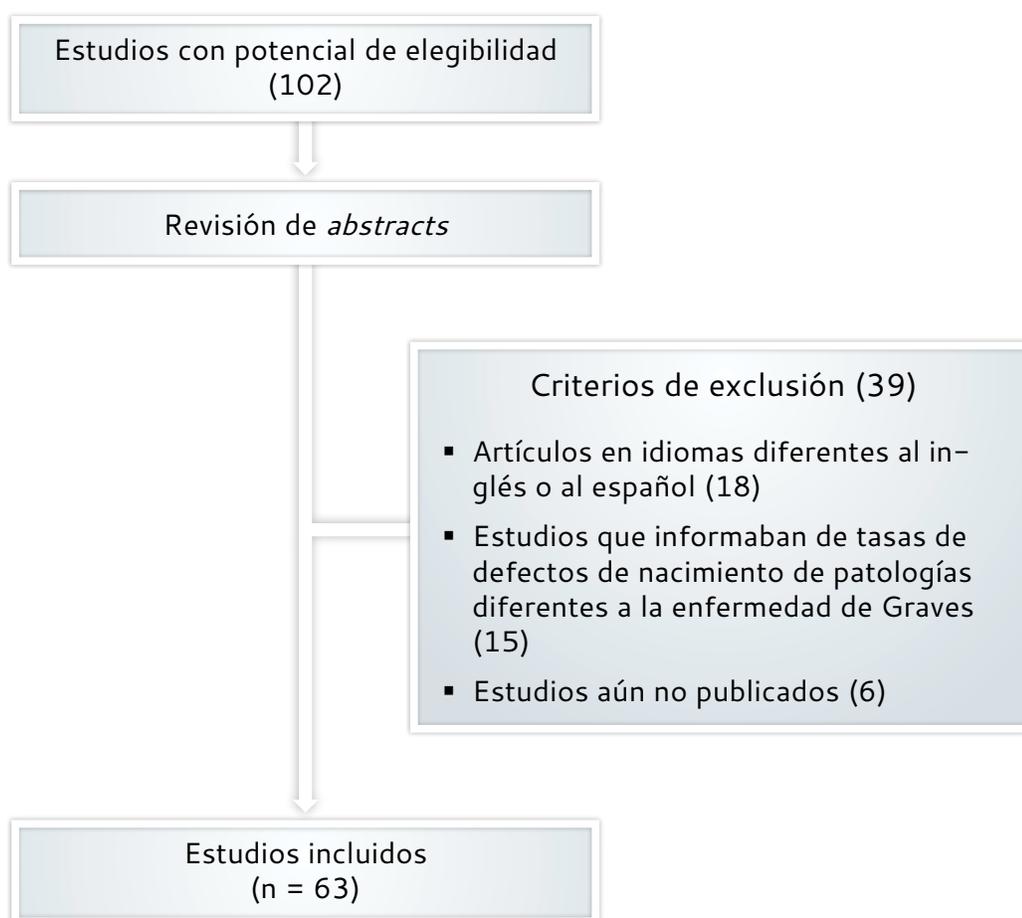


Figura 1. Diagrama de flujo de artículos incluidos

Fuente: elaboración propia.

Resultados

Fisiopatología

La EG es una enfermedad autoinmune sistémica causada directamente por autoanticuerpos circulantes (Abs) que se unen al receptor de tirotropina (TSH-R) en las células foliculares tiroideas y los fibroblastos orbitarios, induciendo la producción y la liberación de hormona tiroidea, la proliferación de tirocitos, la hiperplasia de la glándula tiroidea (8) y la OT en el 40% de estos pacientes, a través de inflamación autoinmune del tejido conectivo retrobulbar, caracterizada por la presencia de linfocitos y macrófagos y la sobreproducción de matriz de tejido conectivo por fibroblastos (9).

Los anticuerpos estimulantes del TSH-R (TRAb) son el agente causal de los signos y síntomas en la EG. Los TRAb aumentan la adenosina 5'-monofosfato cíclico intracelular cuando están en contacto con el TSH-R e inducen directa y específicamente el estrés oxidativo. De igual manera, la TSH estimula directamente las células diana orbitarias que expresan TSH-R para liberar mucopolisacáridos hidrófilos y citoquinas proinflamatorias, por lo que los TRAb exacerbaban el proceso inflamatorio orbitario con edema local, congestión y exoftalmos resultante (10).

Experimentos *in vitro* recientes han demostrado que el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R) es un actor clave adicional y un autoantígeno relevante en la patogénesis de OT (11). Este autoantígeno se expresa en la superficie de las células diana orbitarias, así como en las células T y B en pacientes con OT. El TSH-R y el IGF-1R se localizan en tirocitos y fibroblastos orbitarios y se han observado IGF-1R-Abs en sujetos con EG u OT (12).

El embarazo tiene un efecto complejo en el curso de los trastornos autoinmunes como la EG. Después de la concepción, las concentraciones circulantes de globulina fijadora de tiroxina (TBG) y de T4 total (TT4) aumentan desde la semana 7 de gestación y alcanzan un pico, aproximadamente, a la semana 16 de gestación. Estas concentraciones permanecen altas hasta el parto (13).

En el primer trimestre, la enfermedad de Graves estable previa al embarazo puede empeorar

transitoriamente debido a la estimulación del receptor de TSH, al aumento de la producción de hormona tiroidea y de los niveles de TRAb, por el aumento de la gonadotropina coriónica humana (hCG) (13). Esta situación genera, posteriormente, una reducción de la concentración sérica de TSH con valores por debajo del límite inferior de 0,4 mU/L hasta en el 15% de las mujeres sanas durante el primer trimestre del embarazo (14).

En el segundo y el tercer trimestre, los niveles de TRAb sufren una caída hasta alcanzar incluso valores indetectables, debido a la tolerancia inmune generada por el aumento de los linfocitos T reguladores, la supresión de la actividad de los linfocitos T helper 1, T helper 2 y la disminución en la proporción de células CD4 + que resulta en una actividad inmune suprimida, esto ocasiona una mejoría de la EG y, generalmente, inactivación de la OT (14).

Finalmente, puede haber una recaída en el periodo posparto, cuando la función inmune vuelve a la normalidad. Si bien esto es cierto que para EG, desafortunadamente, se sabe menos sobre el curso de la OT, en una serie de casos, el 55% de las mujeres con síntomas oculares de leves a moderados desarrollaron proptosis durante el embarazo; por otro lado, de las pacientes con enfermedad preexistente, el 70% tuvieron mejoría o ningún cambio en sus signos oculares y el 30% experimentó empeoramiento en el periodo posparto (15).

Respecto a la OT, uno de los principales contribuyentes al desarrollo y el empeoramiento de la OT durante el embarazo es el cambio fisiológico relacionado con la hipervolemia y sus reflejos en el tejido orbitario. Un aumento del volumen del tejido orbitario puede resultar en el empeoramiento de la OT, ya que cualquier exceso de volumen en el cono orbitario conducirá a una presión de cono elevada, un mayor estiramiento de los músculos rectos y una disminución del drenaje venoso en el seno cavernoso (16). La redistribución rápida de volumen habitual después del parto puede explicar la mejora inmediata de la OT.

Finalmente, tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo afectan negativamente la actividad clínica y la gravedad de la OT. La TSH estimula directamente las células diana orbitarias que expresan

TSH-R para liberar mucopolisacáridos hidrófilos y citoquinas proinflamatorias, mientras que el hipertiroidismo se asocia con un aumento notable de los niveles séricos de TSH-R-Ab estimulante (17), por lo tanto, ambas disfunciones tiroideas exacerbaban el proceso inflamatorio orbitario con edema local, congestión y exoftalmos resultantes.

Diagnóstico

En fases iniciales del embarazo, el diagnóstico diferencial principal es el la EG y la tirotoxicosis transitoria gestacional hasta la primera mitad de la gestación. En ambas situaciones, las manifestaciones clínicas comunes incluyen palpitations, ansiedad, temblor e intolerancia al calor (18). Una historia cuidadosa y un examen físico son de suma importancia para establecer la etiología, donde los hallazgos de antecedentes de enfermedad tiroidea, sin estigmas de EG (bocio, orbitopatía), un trastorno leve autolimitado, la presencia de hiperémesis gravídica y la ausencia de TRAb, favorecen el diagnóstico de tirotoxicosis transitoria gestacional (19).

Los signos de hipertiroidismo fetal potencial que pueden detectarse mediante ecografía incluyen taquicardia fetal (frecuencia cardiaca > 170 lpm, persistente durante más de 10 minutos), restricción del crecimiento intrauterino, presencia de bocio fetal (el signo ecográfico más agudo de disfunción tiroidea fetal), maduración ósea acelerada, signos de insuficiencia cardiaca congestiva e hidropesía fetal (20).

Como guía para definir un estado eutiroideo estable, se pueden usar dos conjuntos de pruebas de función tiroidea dentro del rango de referencia, con al menos un mes de diferencia y sin cambios en la terapia entre las pruebas. A las mujeres con EG en edad reproductiva se les debe ofrecer asesoramiento previo a la concepción para lograr un estado eutiroideo antes de intentar el embarazo (21). Cualquier valor de TSH sérico inferior al límite de normalidad debe evaluarse junto con los valores séricos de T4 total (TT4) o T4 libre y T3. El diagnóstico bioquímico se confirma en presencia de una TSH sérica suprimida o indetectable y TT4/ T4 libre o T3 en suero elevada (22).

La tirotoxicosis transitoria gestacional está caracterizada por FT4 elevada y TSH sérica

suprimida y se diagnostica, aproximadamente, en el 1-3% de las embarazadas (23). En particular, una TSH sérica por debajo de 0,1 mU/L (en algunos casos incluso indetectable) puede estar presente en aproximadamente el 5% de las mujeres en la semana 11 del embarazo (23).

El rango de referencia usual de TSH esperado para el embarazo debe ser guiado por estudios epidemiológicos locales. En países donde no se tengan dichos estudios, como en Colombia, el rango de referencia normal para las concentraciones séricas de TSH en cada trimestre del embarazo se basa en las recomendaciones realizadas de acuerdo con los estudios hechos en Estados Unidos y Europa, para un límite de referencia superior de TSH de 2,5 mU/L en el primer trimestre y de 3,0 mU/L en el segundo y el tercer trimestre (24).

Hasta el 50 % de las mujeres con hiperémesis gravídica pueden tener niveles de TSH suprimida o FT4 elevada. En estos casos, un valor de T3 libre elevada puede ser la prueba más útil para distinguir a los pacientes con hipertiroidismo de aquellos con hiperémesis gravídica, ya que menos del 15 % de las mujeres con hiperémesis tienen elevaciones de T3 libre (25). Además, los anticuerpos contra el receptor de TSH no están presentes en la hiperémesis gravídica y, por tanto, son de utilidad diagnóstica (26).

La actividad clínica de la OT debe evaluarse de acuerdo con el Clinical Activity Score (CAS). Se define como OT activa si CAS es $\geq 3/7$. La clasificación EUGOGO en OT leve, de moderada a severa y con amenaza de pérdida de la visión, ha sido validada en estudios clínicos y de investigación (27) y, por lo tanto, debe utilizarse. La resonancia magnética y la tomografía computarizada de órbitas proporcionan información sobre la cantidad y la distribución de la expansión del tejido orbitario (engrosamiento muscular, aumento del volumen de grasa, apiñamiento apical), no obstante, su uso se encuentra limitado durante el primer trimestre de embarazo. En general, la RM orbitaria está indicada en pacientes con exoftalmos unilaterales o asimétricos, sospecha de neuropatía óptica y eutiroidismo con serología tiroidea normal, mientras que la TC orbitaria está indicada antes de la cirugía de descompresión (28).

Tratamiento

En general, las terapias disponibles incluyen los fármacos antitiroideos, la tiroidectomía y el yodo radioactivo, con uso predominante de ATD en el embarazo. La tiroidectomía se indica excepcionalmente en el segundo trimestre si no hay mejoría con el tratamiento farmacológico, mientras que la ablación con yodo está contraindicada (29).

La inhibición de la desyodación de T4 y la transferencia placentaria inferior de PTU explican por qué el PTU es la terapia de primera línea en las primeras 12 semanas de embarazo (30). Las mujeres embarazadas que reciben MMI y que necesitan terapia continua durante el embarazo deben ser trasladadas a PTU lo antes posible. Al cambiar de MMI a PTU, se debe usar una relación de dosis de 1:20, aunque si se requiere tratamiento con ATD después de las 16 semanas de gestación, no está claro si se debe continuar con la PTU o si la terapia debe cambiarse a MMI (31). Dado que ambos medicamentos se asocian con posibles efectos adversos y el cambio potencial puede conducir a un periodo de control menos estricto, la evidencia actual no permite hacer alguna recomendación respecto al cambio de medicación antitiroidea en este momento, sin embargo, algunos autores (30, 31) sugieren que en el segundo y el tercer trimestre, así como durante el periodo posparto y la lactancia, se reemplace el PTU por MMI para reducir el posible daño hepático asociado a la PTU.

Se han descrito varios estudios observacionales que evaluaron la asociación de ATD con defectos congénitos (tabla 1). Entre los defectos descritos con el MMI/CMZ están: la atresia de coanas, la atresia esofágica, el onfalocele, las anomalías del conducto onfalomesentérico y la aplasia cutis. El desarrollo de estos defectos congénitos fue mayor en niños expuestos a MMI/CMZ frente a los no expuestos (OR 21,8 [21,4–35,4]; IC 95%) (32). Después de la exclusión de estos defectos, la exposición a MMI/CMZ aún reveló un aumento de defectos de nacimiento (OR

1,39 [1,11–1,75]). Por su parte, la exposición a PTU no se había relacionado con defectos de nacimiento a principios de siglo y la mayoría de los estudios observacionales posteriores no encontraron asociación entre el uso materno de PTU en el embarazo temprano y los defectos de nacimiento, incluido el amplio estudio de Yoshihara *et al.*, publicado en el 2012 (33). Estudios posteriores realizados en Dinamarca en el 2013 (32) y en Corea en el 2018 (34) indicaron que la PTU se asoció con una mayor frecuencia de defectos faciales, de cuello y malformaciones del sistema urinario en comparación con los no expuestos, desafiando las pautas clínicas sobre qué medicamento usar. En 2019, Andersen *et al.* publicaron una extensión de la cohorte que incluyó a los recién nacidos entre 1997 y 2016 (35). En esta cohorte extendida se observó una mayor frecuencia de defectos congénitos tras la exposición a PTU, pero la asociación estaba en el límite de la significación estadística.

En un metaanálisis de estudios observacionales se encontró que, en comparación con los controles sanos, el riesgo relativo (RR) para anomalías congénitas fue mayor para CMZ/MMI (RR, 1,28; IC 95%, 1,06–1,54) y PTU (RR, 1,16; IC 95%, 1,08–1,25). El RR entre hipertiroidismo no tratado y defectos de nacimiento fue de 1,15 (IC 95%: 1,02–1,29) y el riesgo de CMZ/MMI fue mayor en comparación con el PTU (RR, 1,20; IC 95%, 1,01–1,43) (36).

En cuanto a la asociación de defectos de nacimiento con la función tiroidea materna, se encontró en un estudio de cohorte solamente al hipotiroidismo manifiesto materno como factor de riesgo para defectos de nacimiento, principalmente del sistema circulatorio, como cardiopatía congénita (35).

Por su parte, el uso de betabloqueadores debe evitarse en la medida de lo posible a largo plazo, porque está relacionado con alteración del flujo placentario, retardo del crecimiento intrauterino, bradicardia fetal, hipoglucemia neonatal y aborto (37, 38, 39).

Tabla 1. Estudios observacionales sobre el uso de metimazol y propiltiouracilo en el embarazo temprano y el resultado de defectos de nacimiento

Autor	Año	País	Origen de los datos	Expuestos (n) ^a	Desenlace en los no expuestos (%)	Desenlace en los expuestos (%)	Asociación ^b
(21)	2013	Estados Unidos	Base de datos de seguros de salud	126	5,9	11,1	Sí
(32)	2013	Dinamarca	Registro nacional de salud	159	5,7	10,1	Sí
(45)	2015	Estados Unidos	Base de datos de seguros de salud	49	4,4	4,1	No
(6)	2017	Suecia	Registro nacional de salud	66	8,0	6,1	No
(34)	2018	Corea	Base de datos de seguros de salud	1840	5,9	8,0	Sí
(43)	2019	Dinamarca	Registro nacional de salud	255	6,7	7,8	No

Notas aclaratorias: a: número de niños expuestos tanto al metimazol como al propiltiouracilo en las primeras 12 semanas de embarazo y b: indica si se observó una asociación entre la exposición a metimazol y propiltiouracilo y los defectos de nacimiento.

Fuente: adaptado de (43).

Discusión

Todos los ATD tienden a ser más potentes en el feto que en la madre, por lo tanto, cuando la madre se convierte en eutiroides, el feto a menudo se trata en exceso. Para evitar un impacto fetal perjudicial, el objetivo del tratamiento es mantener los valores maternos de TT4/FT4 en el límite superior del rango de referencia específico del trimestre o justo por encima del límite superior de referencia dado por el laboratorio. Diferentes sociedades (40, 41) recomiendan que cada laboratorio elabore rangos de referencia propios adaptados a su población y en caso de no disponer de rangos de referencia propios, como en Colombia, la guía ATA del 2017 (3) recomienda un punto de corte mucho más conservador, situando el límite superior de TSH del primer trimestre en 4,0 mU/L y el límite inferior en 0,1 mU/L. Los niveles de FT4 y TSH deben medirse aproximadamente cada 2–4 semanas después del

inicio de la terapia y cada 4–6 semanas después de alcanzar el valor objetivo (40). Si el paciente estaba tomando menos de 10 mg de MMI antes del embarazo y los niveles séricos de hormona tiroidea libre están dentro del rango normal, los ATD pueden suspenderse en la semana 5 con controles semanales de T4 libre y T3 (42).

La interrupción de la terapia con ATD es factible en el 20–30% de las pacientes en el último trimestre de la gestación (43).

La tiroidectomía debe considerarse en casos de contraindicación para ambos ATD, en la paciente que no cumple con la terapia farmacológica y en las que no se logra un estado eutiroides a pesar de altas dosis de ATD (dosis de metimazol > 30 mg/día o propiltiouracilo > 450 mg/día) (44). La cirugía se debe evitar en el primer trimestre del embarazo, ya que se relaciona con aborto y teratogénesis por agentes anestésicos, así como en el tercer trimestre, ya que se ha relacionado

con parto pretérmino (45). Lo ideal es realizarla en el final del segundo trimestre de embarazo, aunque el riesgo de parto pretérmino puede persistir hasta en un 5,5% de los casos (46).

En cuanto al manejo de la OT, en casos leves, la terapia local con lágrimas artificiales, ungüentos, gafas de sol y almohadas más altas por la noche son suficientes. Los casos activos moderados a severos o con amenaza de pérdida de la visión requieren de terapia inmunosupresora sistémica, generalmente con dosis altas de corticosteroide. Se recomienda el uso de metilprednisolona IV como tratamiento de primera línea, donde una dosis acumulada de 4,5 g de metilprednisolona intravenosa en 12 infusiones semanales es el régimen óptimo para los casos de moderados a severos que son los más frecuentes. Alternativamente, las dosis acumulativas más altas que no excedan los 8 g se pueden usar como monoterapia en la mayoría de los casos más graves o con diplopía constante (47).

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la interleucina (IL)-6 (48). Además de desempeñar un papel en la activación de los linfocitos T y B como citoquina proinflamatoria, la IL-6 también actúa directamente sobre los preadipocitos orbitales para promover la expansión de volumen, por lo que puede considerarse como un tratamiento de segunda línea para la OT, resistente a los glucocorticoides, de moderada a grave y activa en pacientes no embarazados (49). El tocilizumab o el rituximab son muy prometedores en el manejo de la OT y pueden ser útiles si los pacientes son intolerantes o resistentes al tratamiento inmunosupresor estándar, siendo efectivos en reportes de casos de personas embarazadas (48-52).

El tocilizumab también demostró ser seguro en una madre y su hijo, tanto durante el embarazo como durante la lactancia para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes (53), con una baja transmisión transplacentaria de tocilizumab al momento del nacimiento, niveles muy bajos en la leche materna y ninguna absorción detectada por el niño (54), por lo que podría ser parte del manejo en pacientes con OT, sin embargo, no ha sido probado rigurosamente en grandes ECA (estudios clínicos aleatorizados) frente al actual estándar de atención, es decir, los glucocorticoides

intravenosos en este grupo de población, por lo que las guías aún no han hecho una recomendación fuerte sobre su uso en el embarazo (54).

En población no gestante existe evidencia de fármacos como el micofenolato, tocilizumab, rituximab, ciclosporina y anticuerpos monoclonales anti-IGF-1R, como el teprotumumab, en la disminución de los signos oftálmicos inflamatorios (49). Además, en pacientes no embarazadas, la radioterapia orbitaria mejora significativamente la motilidad de los músculos oculares y la diplopía. Desafortunadamente, estas terapias no han sido evaluadas para el tratamiento de la OT durante el embarazo, por lo que no se recomienda su uso en esta población (48, 49).

Pronóstico

Las complicaciones del embarazo reportadas en mujeres hipertiroideas varían en frecuencia en diferentes estudios e incluyen: aborto espontáneo (10-21%), parto prematuro (3-14%), preeclampsia (2-11%), insuficiencia cardíaca (3-63%), muerte fetal (0-50%), pequeño para la edad gestacional (15-40 %) y tormenta tiroidea durante el parto (1-2 %) (55).

El riesgo de recaída rápida del hipertiroidismo, después de la retirada de la medicación al principio del embarazo, varía entre las pacientes. El riesgo es alto en pacientes que han sido tratados durante un periodo corto (< 6 meses), con niveles suprimidos o bajos de TSH sérica antes del embarazo, que requieran > 5-10 mg de MMI por día o > 100-200 mg de PTU para permanecer eutiroideos, tengan orbitopatía activa o bocio, y con una concentración sérica materna de TRAb > 5 UI/L (aproximadamente tres veces el límite superior de lo normal para el ensayo en el segundo y el tercer trimestre). Este último dato además predijo hipertiroidismo neonatal con 100% de sensibilidad y 43% de especificidad (56, 57).

El cese de la medicación debe recomendarse en el periodo temprano de la gestación, antes de los principales periodos teratogénicos (semanas gestacionales 6-12). Cuando el riesgo de la suspensión se considera alto (TSH-R-Ab alto, OT presente, dosis de MMI > 10 mg/día), se debe administrar la dosis más baja posible de PTU (50-100 mg/día) (58).

Los síntomas y los signos inflamatorios de la OT, así como la actividad clínica de la enfermedad son sensibles a los glucocorticoides endovenosos, con tasas de respuesta promedio del 70 % al 80 % (59), sin embargo, el tratamiento de los glucocorticoides para la OT, incluida la metilprednisolona, durante el tercer trimestre de la gestación, puede estar asociado con una reducción del peso al nacer y la circunferencia de la cabeza (60). La terapia con glucocorticoides durante el embarazo puede aumentar el riesgo de ruptura prematura de las membranas y la restricción del crecimiento intrauterino. Además, la terapia con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de trastorno hipertensivo del embarazo, diabetes gestacional, osteoporosis, trombosis, trastornos psiquiátricos e infección en las madres (61). Por último, no hay estudios específicos de manejo con esteroides en orbitopatía tiroidea en embarazo (62, 63).

Conclusión

En la gran mayoría de los personas embarazadas, un cuadro clínico sugestivo asociado a una serología TSH-R-Ab positiva ofrece un diagnóstico confiable y rápido de EG, donde PTU es el ATD recomendado durante el primer trimestre del embarazo. En el segundo y el tercer trimestre, así como durante el periodo posparto y la lactancia, donde el PTU se reemplaza por MMI para reducir el posible daño hepático asociado a PTU.

En cuanto al manejo de la OT, la terapia local es suficiente en casos leves. Los casos activos de moderados a severos o con amenaza de pérdida de la visión requieren de terapia inmunosupresora sistémica, generalmente con dosis altas de corticosteroide. Otras terapias como el uso de micofenolato están contraindicadas en el embarazo, los anticuerpos monoclonales anti-IGF-1R, como el teprotumumab o anti-IL6 como el tocilizumab, no han sido evaluados en personas embarazadas, por lo que no se recomienda su uso.

Agradecimientos

Al Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario San Ignacio.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores manifiestan que no existió financiación para la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- [1] Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):238–49. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70086-X)
- [2] Chen CH, Xirasagar S, Lin CC, Wang LH, Kou YR, Lin HC. Risk of adverse perinatal outcomes with antithyroid treatment during pregnancy: a nationwide population-based study. *BJOG.* 2011;118(11):1365–73. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03019.x>
- [3] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown R, Chen H, Dosiou C, *et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- [4] Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. *J Thyroid Res.* 2013;2013:182472. <https://doi.org/10.1155/2013/182472>
- [5] Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, *et al.* Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):52. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0184-y>
- [6] Andersen SL, Vestergaard P, Olsen J. Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders: a Danish nationwide case-cohort study. *Thyroid.* 2018;28(4):537–46. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0425>

- [7] Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol.* 2014;171(1):R13–20. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0135>
- [8] Diana T, Daiber A, Oelze M, Neumann S, Olivo P, Kanitz M, *et al.* Stimulatory TSH-receptor antibodies and oxidative stress in Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3668–77. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00509>
- [9] Wall JR, Lahooti H, Hibbert EJ, Champion B. Relationship between Clinical and Immunological Features of Thyroid Autoimmunity and Ophthalmopathy during Pregnancy. *J Thyroid Res.* 2015:698470. <https://doi.org/10.1155/2015/698470>
- [10] Smith TJ, Janssen J. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2019;40(1):236–67. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00066>
- [11] Krieger CC, Sui X, Kahaly GJ, Neumann S, Gershengorn M. Inhibition of TSH/IGF-1 Receptor Crosstalk by Teprotumumab as a Treatment Modality of Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1653–60. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab824>
- [12] Taylor PN, Zhang L, Lee RW, Muller I, Ezra D, Dayan C, *et al.* New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(2):104–16. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0305-4>
- [13] Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. *Front Endocrinol.* 2017;30:8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00137>
- [14] García Botina, HD, Córdoba Ramírez N, Builes Barrera CA. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos tiroideos durante el embarazo: un enfoque para el cuidado integral del binomio madre-hijo. *Iatreia.*;26(2):172–84. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.14372>
- [15] Zakarija M, McKenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(5):1036–40. <https://doi.org/10.1210/jcem-57-5-1036>
- [16] Meyer P, Das T, Ghadiri N, Murthy R, Theodoropoulou S. Clinical pathophysiology of thyroid eye disease: the cone model. *Eye.* 2019;33(2):244–53. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0302-1>
- [17] Kahaly GJ, Diana T, Olivo PD. TSH receptor antibodies: relevance & utility. *Endocr Pract.* 2020;26(1):97–106. <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0363>
- [18] Botushanov NP, Botushanov AN, Botushanova AD. Graves' Disease and Pregnancy. En: Gensure R. editor. *Graves' Disease.* Londres: IntechOpen; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.97640>
- [19] Wémeau L, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(6):599–607. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>
- [20] Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. *Thyroid.* 2007;17:767–72. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0003>
- [21] Korelitz JJ, McNally DL, Masters MN, Li S, Xu Y, Rivkees S. Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use, and complications among pregnant women in the United States. *Thyroid.* 2013;23:758–65. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0488>
- [22] Yap YW, Onyekwelu E, Alam U. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Med (Lond).* 2023;23(2):125–128. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0018>

- [23] Gargallo Fernández M. Hipertiroidismo y embarazo. *Endocrinol Nutr.* 2013 nov 1;60(9):535-43. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.11.006>
- [24] Laurberg P, Andersen SL. Endocrinology in pregnancy: Pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:R219-30. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0410>
- [25] Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller E, Petrovic I, Braveman L, *et al.* Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:260-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.10.042>
- [26] Lazarus JH. Management of hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrine.* 2014;45(2):190-4. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0086-9>
- [27] Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, *et al.* Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol.* 1989;73:639-44. <https://doi.org/10.1136/bjo.73.8.639>
- [28] Muller-Forell W, Kahaly GJ. Neuroimaging of Graves' orbitopathy. *Best Practice and Research: Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:259-71. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.11.009>
- [29] Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, *et al.* Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol (París).* 2018 ;79(6):618-35. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.003>
- [30] Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid.* 2014;24(10):1533-40. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0150>
- [31] Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2354-9. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7573>
- [32] Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4373-81. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2831>
- [33] Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, *et al.* Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2396-403. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2860>
- [34] Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid drugs and congenital malformations: a Nationwide Korean cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;168:405-13. <https://doi.org/10.7326/M17-1398>
- [35] Andersen SL, Knosgaard L, Olsen J, Vestergaard P, Andersen S. Maternal thyroid function, use of antithyroid drugs in early pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:6040-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01343>
- [36] Morales DR, Fonkwen L, Nordeng HME. Antithyroid drug use during pregnancy and the risk of birth defects in offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies with methodological considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(10):3890-900. <https://doi.org/10.1111/bcp.14805>
- [37] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al.* 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1-272. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- [38] Li X, Liu G, Ma J, Zhou L. Risk of congenital anomalies associated with antithyroid treatment during pregnancy: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(6):453-9. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(06\)12](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(06)12)
- [39] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci M, *et al.* Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy

- (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:273–85. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0666>
- [40] Zhang D, Cai K, Wang G, Xu S, Mao X, Zheng A, *et al.* Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in pregnant women. *Medicine (Baltimore).* 2019 en.;98(4):e14245. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014245>
- [41] Velasco I, Vila L, Goya M, Oleaga A, de la Calle M, Santamaria FJ. Resumen ejecutivo del documento de consenso SEEN-SEGO sobre el manejo de la disfunción tiroidea durante el embarazo. *Endocrinol, Diabetes Nutr.* 2022;70(supl. 1):38–50. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.03.003>
- [42] Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nature Rev Endocrinol.* 2022;18(3):158–71. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00604-z>
- [43] Andersen SL, Andersen S. Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Res.* 2020 jun. 27;13:11. <https://doi.org/10.1186/s13044-020-00085-8>
- [44] Nguyen CT, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(5):232–240. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000492>
- [45] Lo JC, Rivkees SA, Chandra M, Gonzalez J, Korelitz J, Kuzniewicz M. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system. *Thyroid.* 2015;25:698–705. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0434>
- [46] González EM, Melo LJ, Ramírez VC, Imitola A. Tiroidectomía en paciente embarazada con enfermedad de Graves sin respuesta a tratamiento médico: reporte de caso. *Universitas Medica.* 2020;61(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-3.grav>
- [47] Gómez C, Imitola A, Taboada LB, Henao DC, Marín LF, Camargo J, *et al.* Thyroid orbitopathy: Management protocol based on review of the evidence. *Rev Colomb Endocrinol, Diabet Metab.* 2019;6(3):210–7. <https://doi.org/10.53853/encr.6.3.535>
- [48] Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Alvarez F, *et al.* Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:181–90. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.038>
- [49] Bartalena L, Kahaly G, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, *et al.* The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43–67. <https://doi.org/10.1530/eje-21-0479>
- [50] Hamed Azzam S, Kang S, Salvi M, Ezra D. Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD012984. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012984.pub2>
- [51] Sanchez-Bilbao L, Martinez-Lopez D, Revenga M, *et al.* Anti-IL-6 receptor tocilizumab in refractory Graves' orbitopathy: national multicenter observational study of 48 patients. *J Clin Med.* 2020;9(9):2816. <https://doi.org/10.3390/jcm9092816>
- [52] Perez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sanchez MC, Prada-Ramallal G. Steroid-resistant Graves' orbitopathy treated with tocilizumab in real-world clinical practice: a 9-year single-center experience. *J Clin Med.* 2021;10(4):706. <https://doi.org/10.3390/jcm10040706>
- [53] Saito J, Yakuwa N, Kaneko K, Takai C, Goto M, Nakajima K, *et al.* Tocilizumab during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and infant serum. *Rheumatology.* 2019;58(8):1505–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez100>

- [54] Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gøtestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, *et al.* Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 oct. 1;46(2):238–45. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.05.004>
- [55] Córdoba Ramírez N, García Botina HD, Builes Barrera CA. Cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo: bases para la interpretación de las pruebas tiroideas. *Iatreia.* 2013;26(2):185–96. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.14373>
- [56] Lalaguna Mallada P, Peralez Martínez JI, Congost Marín S, Odriozola M, Vara Callau M, Conde Barreiro S, *et al.* Hipertiroidismo neonatal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;6(2):89–94. <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E16/P1-E16-S598-A310.pdf>
- [57] Caron P. Management of thyrotoxicosis and pregnancy: Review of the current literature and an update of the care pathway. *Ann Endocrinol (París).* 2022;83(4):226–31. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.01.006>
- [58] Ashkar C, Sztal-Mazer S, Topliss DJ. How to manage Graves' disease in women of childbearing potential. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2022;1– 6. <https://doi.org/10.1111/cen.14705>
- [59] Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):3704–20. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa646>
- [60] Agrawal M, Lewis S, Premawardhana L, Dayan C, Taylor P, Okosieme O. Antithyroid drug therapy in pregnancy and risk of congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2022 jun.;96(6):857–68. <https://doi.org/10.1111/cen.14646>
- [61] Tosounidou S, Gordon C. Medications in pregnancy and breastfeeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;64:68–76. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.10.007>
- [62] Rashad R, Pinto R, Li E, Sohrab M, Distefano AG. Thyroid Eye Disease. *Life.* 2022;12(12):2084. <https://doi.org/10.3390/life12122084>
- [63] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce S. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167–86. <https://doi.org/10.1159/000490384>